

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-218880

(43)Date of publication of application : 18.08.1998

(51)Int.Cl.

C07D473/18

(21)Application number : 09-044576

(71)Applicant : SUMIKA FINE CHEM KK

(22)Date of filing : 12.02.1997

(72)Inventor : KAMIFUJI TAMIRO

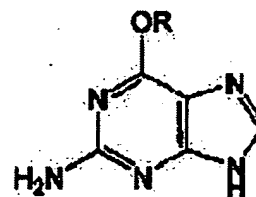
WATANABE YOSUKE

(54) PRODUCTION 2-AMINOPURINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To safely obtain the subject compound that is useful as an intermediate for nucleic acid antiviral agent in high yield by preparing an alcoholate from sodium or potassium hydroxide in a specific solvent and allowing the alcoholate to react with aminochloropurine.

SOLUTION: In the presence of an organic solvent that can cause azeotropic dehydration (for example, aromatic hydrocarbon or saturated hydrocarbon), sodium or potassium hydroxide is dissolved in an alcohol of the formula: R-OH (R is a 6-12C aryl or 7-13C aralkyl which may be substituted) (for example, phenol, p-chlorophenol, benzyl alcohol) and the formed water is removed by the azeotropic distillation. Then, the remaining sodium or potassium alcoholate is allowed to react with 2-amino-6-chloropurine to give 2-aminopurine derivative. The product of the formula is preferably extracted with an aqueous alkali and precipitated with an acid.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

01.04.2002

[Date of sending the examiner's decision of

rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10218880
PUBLICATION DATE : 18-08-98

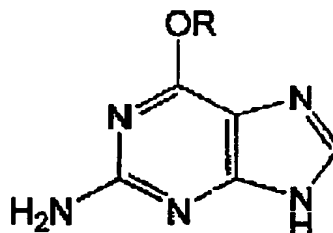
APPLICATION DATE : 12-02-97
APPLICATION NUMBER : 09044576

APPLICANT : SUMIKA FINE CHEM KK;

INVENTOR : WATANABE YOSUKE;

INT.CL. : C07D473/18

TITLE : PRODUCTION 2-AMINOPURINE
DERIVATIVE



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To safely obtain the subject compound that is useful as an intermediate for nucleic acid antiviral agent in high yield by preparing an alcoholate from sodium or potassium hydroxide in a specific solvent and allowing the alcoholate to react with aminochloropurine.

SOLUTION: In the presence of an organic solvent that can cause azeotropic dehydration (for example, aromatic hydrocarbon or saturated hydrocarbon), sodium or potassium hydroxide is dissolved in an alcohol of the formula: R-OH (R is a 6-12C aryl or 7-13C aralkyl which may be substituted) (for example, phenol, p-chlorophenol, benzyl alcohol) and the formed water is removed by the azeotropic distillation. Then, the remaining sodium or potassium alcoholate is allowed to react with 2-amino-6-chloropurine to give 2-aminopurine derivative. The product of the formula is preferably extracted with an aqueous alkali and precipitated with an acid.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-218880

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月18日

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 473/18

識別記号

P I
C 07 D 473/18

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平9-44576

(22) 出願日 平成 9 年 (1997) 2 月 12 日

(71) 出願人 592120519

住化ファインケム株式会社

大阪市西淀川区歌島三丁目 1 番 21 号

(72) 発明者 上藤 民郎

大阪市西淀川区歌島 3 丁目 1 番 21 号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内

(72) 発明者 渡邊 要介

大阪市西淀川区歌島 3 丁目 1 番 21 号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 細田 芳徳

(54) 【発明の名称】 2-アミノプリン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 核酸系抗ウイルス薬の中間体として有用な 2-アミノプリン誘導体を安全かつ高収率で、工業的に製造する方法を提供すること。

【解決手段】 共沸脱水が可能な有機溶媒の存在下で、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを、一般式

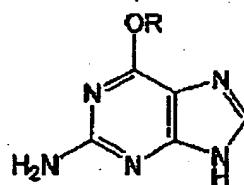
(I) :

R-OH

(I)

(式中、Rは置換基を有していてもよい炭素数6~12のアリール基または置換基を有していてもよい炭素数7~13のアラルキル基を示す) で表わされるアルコールに溶解させ、共沸脱水により生成した水を留去して、ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートを調製し、前記ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートと2-アミノ-6-クロロプリンとを反応させることを特徴とする一般式 (II) :

【化1】



(II)

(式中、Rは前記Rと同一の意義を示す) で表される 2-アミノプリン誘導体の製造方法。

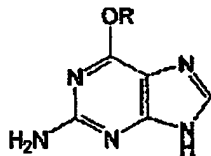
【特許請求の範囲】

【請求項1】 共沸脱水が可能な有機溶媒の存在下で、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを、一般式



(式中、Rは置換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基または置換基を有していてもよい炭素数7～13のアラルキル基を示す)で表わされるアルコールに溶解させ、共沸脱水により生成した水を除去して、ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートを調製し、前記ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートと2-アミノ-6-クロロプリンとを反応させることを特徴とする一般式(II)：

【化1】



(II)

(式中、Rは前記Rと同一の意義を示す)で表される2-アミノプリン誘導体の製造方法。

【請求項2】 ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートと2-アミノ-6-クロロプリンとを反応させた後、生成した2-アミノプリン誘導体をアルカリ水溶液により抽出し、酸により析出させる請求項1記載の2-アミノプリン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、2-アミノプリン誘導体の製造方法に関する。さらに詳しくは、核酸系抗ウイルス薬の中間体として有用な2-アミノプリン誘導体の工業的な製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、2-アミノプリン誘導体は、アルコールと金属ナトリウムまたは金属水素化物とを反応させることによって生成した金属アルコラートと、2-アミノ-6-クロロプリンまたは2-アミノ-6-イソトリメチルアンモニウムクロライドとを反応させることによって製造する方法が知られている(1. Kjellberg and N. G. Johansson, Nucleosides & Nucleotides 8, 225 (1989). 特開昭61-109796号公報等)。

【0003】しかしながら、この方法を工業的に実施する場合、使用する金属ナトリウムの危険性の問題から、取り扱いには特別な注意を必要とするとともに消防法危険物第3類の取り扱いに適した非水系の加熱および冷却設備等の装置が必要とされ、汎用設備を用いて安全に工業的に生産することが困難である。

【0004】そこで、金属ナトリウムを使用せずに安全に工業的に2-アミノプリン誘導体を製造する方法とし

て、金属ナトリウムまたは金属水素化物を用いずに、アルコール類に金属低級アルコラートを添加して製造する方法が見出されている(特開平6-115266号公報)。

【0005】しかしながら、金属低級アルコラートも、金属ナトリウムおよび金属水素化物と同様に禁水性であり、取り扱いには特別な注意を必要とするため、製造コストが高くなるという欠点がある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、核酸系抗ウイルス薬の中間体として有用な2-アミノプリン誘導体を安全かつ高収率で、工業的に製造する方法を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の要旨は、(1)

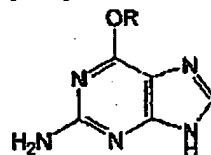
共沸脱水が可能な有機溶媒の存在下で、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを、一般式(1)：



(式中、Rは置換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基または置換基を有していてもよい炭素数7～13のアラルキル基を示す)で表わされるアルコールに溶解させ、共沸脱水により生成した水を除去して、ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートを調製し、前記ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートと2-アミノ-6-クロロプリンとを反応させることを特徴とする一般式(II)：

【0008】

【化2】



(II)

【0009】(式中、Rは前記Rと同一の意義を示す)で表される2-アミノプリン誘導体の製造方法、および

(2) ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートと2-アミノ-6-クロロプリンとを反応させた後、生成した2-アミノプリン誘導体をアルカリ水溶液により抽出し、酸により析出させる前記(1)記載の2-アミノプリン誘導体の製造方法に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の2-アミノプリン誘導体の製造方法は、前記したように、共沸脱水が可能な有機溶媒の存在下で、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを、一般式(1)：



(式中、Rは置換基を有していてもよい炭素数6～12のアリール基または置換基を有していてもよい炭素数7～13のアラルキル基を示す)で表わされるアルコール

に溶解させ、共沸脱水により生成した水を留去して、ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートを調製し、前記ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートと2-アミノ-6-クロロブリンとを反応させることを特徴とする。

【0011】一般式(1)において、Rは置換基を有していてもよい炭素数6~12のアリール基または置換基を有していてもよい炭素数7~13のアラルキル基を示す。

【0012】炭素数6~12のアリール基としては、例えば、フェニル基、 α -ナフチル基、 β -ナフチル基、ビフェニル基等が挙げられる。

【0013】炭素数7~13のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、 α -ナフチルメチル基、 β -ナフチルメチル基、ビフェニルメチル基、ベンズヒドロリル基等が挙げられる。

【0014】前記アリール基およびアラルキル基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~4のアルコキシ基等が挙げられる。

【0015】前記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0016】前記炭素数1~4のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基等が挙げられる。

【0017】前記一般式(1)で表されるアルコールの具体例としては、例えば、フェノール、*p*-フルオロフェノール、*p*-クロロフェノール、*p*-プロモフェノール、*p*-メトキシフェノール、ベンジルアルコール、*p*-フルオロベンジルアルコール、*p*-クロロベンジルアルコール、*p*-プロモベンジルアルコール、*p*-メトキシベンジルアルコール、フェネチルアルコール、 α -ナフトール、 β -ナフトール、 α -ヒドロキシメチルナフトレン、 β -ヒドロキシメチルナフトレン、1-ビフェニルアルコール、1-ヒドロキシメチルビフェニル、ベンズヒドロール等が挙げられる。

【0018】前記一般式(1)で表されるアルコールの使用量は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム1モルに対して1モル以上、好ましくは4~5モルであることが望ましい。

【0019】本発明においては、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムと一般式(1)で表されるアルコールとを反応させる際に、共沸脱水が可能な有機溶媒を存在させる点に1つの大きな特徴がある。これは、生成した水を過剰のアルコールとともに共沸脱水する場合は、一般的に使用されるアルコールの沸点は高いため、過熱を必要とするが、本発明のように、共沸脱水が可能な有機

溶媒を存在させることにより、生成した水を低沸点で共沸脱水して除去することができるため、過熱を必要とせず、少ないカロリーで目的を達し得る点で工業的に有利である。

【0020】前記溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素、ヘキサン、ヘプタン等の飽和脂肪族炭化水素、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル等のエーテル等が挙げられる。

【0021】前記溶媒の使用量は、特に限定されないが、工業的生産の観点から、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの5~10重量倍、好ましくは8~10重量倍であることが望ましい。

【0022】前記水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを、溶媒の存在下で、前記アルコールに溶解させることにより、金属アルコラートを調製するが、かかる金属アルコラートと同時に生成する水は共沸脱水により留去する。

【0023】以上のようにして調製された金属アルコラートを2-アミノ-6-クロロブリンと反応させることにより、2-アミノブリン誘導体を製造する。

【0024】本発明に使用される2-アミノ-6-クロロブリンは、例えば、G.D.Daves, Jr., C.W.Noell, R.K.Robins, H.C.Koppel and A.G.Beamon, J.Am.Chem.Soc., 82, 2633 (1960)等の文献に記載の方法により、製造することができる。

【0025】前記2-アミノ-6-クロロブリンは、一般式(1)で表されるアルコール/2-アミノ-6-クロロブリン(モル比)で1~5、好ましくは2~3の割合で使用することが望ましい。

【0026】反応温度、雰囲気等には特に限定がない。例えば、反応温度は、通常60~100℃程度である。雰囲気は、大気であってもよく、また窒素ガス等の不活性ガス雰囲気であってもよい。

【0027】反応時間は、反応温度等によっても異なるが、通常3~12時間程度である。

【0028】得られた2-アミノブリン誘導体は塩酸、硫酸等の無機酸で塩を形成させて、水溶性として水層へ抽出し、過剰のアルコールおよび使用した有機溶媒と分離することも可能であるが、塩の溶解度は一般的に低く、多くの溶媒(この場合は水)を必要とするため、生産効率の点から好ましくない。また、得られた2-アミノブリン誘導体は酸に対して安定ではなく、分解してグアニンを副生しやすいが、2-アミノブリン誘導体はアルカリ水溶液中でナトリウム塩またはカリウム塩を形成し易く、水に溶解し易い性質を有し、またアルカリ水溶液に対して安定である。

【0029】従って、本発明では、ナトリウムアルコラートまたはカリウムアルコラートと2-アミノ-6-ク

ロブリンとを反応させた後、生成した2-アミノプリン誘導体をアルカリ水溶液により抽出し、酸により中和して析出させる。前記2-アミノプリン誘導体をアルカリ水溶液により抽出し、酸により中和して析出させることにより、生成した2-アミノプリン誘導体の分解を防ぐことができるため、安定した高品質の2-アミノプリン誘導体を高収率で生産することを可能ならしめる。

【0030】抽出する際に使用されるアルカリ水溶液としては、例えば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等が挙げられる。

【0031】アルカリ水溶液によって2-アミノプリン誘導体を抽出した後、析出させる際に使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸等が挙げられ、これらは一般に水溶液として用いることができる。

【0032】前記酸は、前記アルカリ水溶液により抽出した液を中和するために使用されるが、その際のpHは7~8程度であることが好ましい。

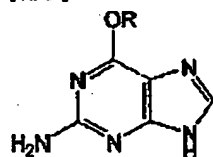
【0033】析出させた2-アミノプリン誘導体は、濾過、造粒等の通常の操作により単離することができる。単離されたものは十分に高純度であり、核酸系抗ウイルス薬の中間体としてそのまま使用することができるが、

【0034】2-アミノプリン誘導体の精製方法としては、例えば、前記と同様にアルカリ水溶液により抽出し、酸により結晶を析出させる方法や、メタノール等の溶媒に溶解させて、活性炭処理後、得られた溶液を濃縮した後、水を加えて析出させる方法等がある。

【0035】このようにして得られる2-アミノプリン誘導体は、一般式(II)：

【0036】

【化3】



(II)

【0037】(式中、Rは前記と同じ)で表され、特に核酸系抗ウイルス薬の中間体として有用なものである。

【0038】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はかかる実施例によりなんら限定されるものではない。

【0039】実施例1

水酸化ナトリウム4.9g(123.0ミリモル)にベンジルアルコール60mlおよびトルエン100mlを加えた後、約130℃の油浴上で共沸脱水を行い、トルエンおよび水を留去した。得られたナトリウムベンジル

(4)

特開平10-218880

アルコラートのベンジルアルコール溶液に攪拌下で、2-アミノ-6-クロブリン10g(59.0ミリモル)を添加した。添加後、70℃で5時間攪拌することにより反応を終了した。反応液にトルエン100mlを加え、5%水酸化ナトリウム水溶液120gで抽出を3回行った。得られたアルカリ層を合わせてトルエンで洗浄してトルエン層を除去した後、1N塩酸でpH7~8に中和し、析出した結晶を濾過した。そのうち、減圧乾燥することにより、目的とする2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン13.8g(57.2ミリモル)を得た(収率97.0%、融点202℃、HPLC純度99.9%)。

【0040】実施例2

水酸化カリウム6.9g(123.0ミリモル)にベンジルアルコール60mlおよびトルエン100mlを加えた後、約130℃の油浴上で共沸脱水を行い、トルエンおよび水を留去した。得られたカリウムベンジルアルコラートのベンジルアルコール溶液に攪拌下で、2-アミノ-6-クロブリン10g(59.0ミリモル)を添加した。添加後、70℃で5時間攪拌することにより反応を終了した。反応液にトルエン100mlを加え、5%水酸化ナトリウム水溶液120gで抽出を3回行った。得られたアルカリ層を合わせてトルエンで洗浄してトルエン層を除去した後、1N塩酸でpH7~8に中和し析出した結晶を濾過した。そのうち、減圧乾燥することにより、目的とする2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン13.0g(53.9ミリモル)を得た(収率91.4%、融点202℃、HPLC純度99.9%)。

【0041】実施例3

30 実施例1においてトルエンの代わりにtert-ブチルメチルエーテルを使用したこと以外は実施例1と同様に実施して、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン13.6g(56.4ミリモル)を得た(収率95.6%、融点202℃、HPLC純度99.9%)。

【0042】実施例4

実施例2においてトルエンの代わりにtert-ブチルメチルエーテルを使用したこと以外は実施例2と同様に実施して、2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン13.1g(54.3ミリモル)を得た(収率92.1%、融点202℃、HPLC純度99.9%)。

【0043】以上の実施例から得られた結果より、本発明の製造方法によれば、2-アミノプリン誘導体を安全にかつ高収率で得ることができることがわかる。

【0044】

【発明の効果】本発明の製造方法により、核酸系抗ウイルス薬の中間体として有用な2-アミノプリン誘導体を安全かつ高収率で、工業的に製造することが可能になる。